

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-279567
(43)Date of publication of application : 20.10.1998

(51)Int.Cl.

C07D249/08
A61K 31/41
A61K 31/47
A61K 31/475
C07D405/12
C07D405/14
C07D405/14
C07D405/14
C07D405/14
C07D405/14
C07D409/12
C07D409/14
C07D411/12
C07D411/14
C07D413/14
C07D417/14

(21)Application number : 10-021887
(22)Date of filing : 03.02.1998

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(72)Inventor : TANAKA TERUO
OIDA SADAQ
OYA SATORU

(30)Priority

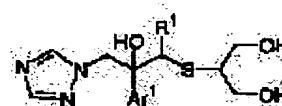
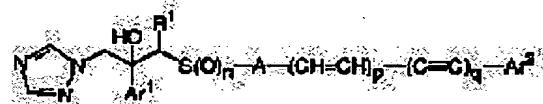
Priority number : 09 21473 Priority date : 04.02.1997 Priority country : JP

(54) TRIAZOLE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound, which is an excellent antifungal agent especially effective against mycoses in humans and animals.

SOLUTION: This compound is represented by formula I [Ar1 is a (substituted) phenyl; Ar2 is a (substituted) naphthyl, a (substituted) 8- to 10-membered condensed bicyclic aromatic heterocyclic ring, etc.; R1 is H or a lower alkyl; (n) is 0, 1 or 2; (p) and (q) are each 0, 1 or 2; A is a 4-7C aliphatic carboxylic ring or a 4- to 7-membered aliphatic heterocyclic ring containing at least one of N, O and S], e.g. 3-[[2-[2-(6-chloro-2-naphthyl)vinyl]-1,3-dioxan-5-yl]thio]-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol. The objective compound is preferably obtained by reacting a compound of formula II with an aldehyde compound of formula III in a solvent such as methylene chloride at a temperature within the range of 0° C to the boiling point temperature of the solvent under acidic conditions using hydrogen chloride, etc., for about 1-20 hr.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-279567

(43)公開日 平成10年(1998)10月20日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 07 D 249/08	5 2 6	C 07 D 249/08
A 61 K 31/41	AD Z	A 61 K 31/41
31/47		31/47
31/475		31/475
C 07 D 405/12	2 4 9	C 07 D 405/12
		2 4 9
	審査請求 未請求 請求項の数21 O L (全 34 頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号 特願平10-21887
 (22)出願日 平成10年(1998)2月3日
 (31)優先権主張番号 特願平9-21473
 (32)優先日 平9(1997)2月4日
 (33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000001856
 三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
 (72)発明者 田中 輝夫
 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 (72)発明者 老田 貞夫
 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 (72)発明者 大量 哲
 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 (74)代理人 弁理士 大野 彰夫 (外2名)

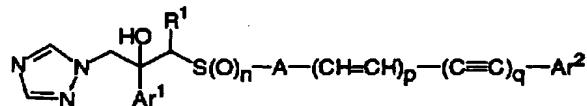
(54)【発明の名称】トリアゾール誘導体

(57)【要約】

【課題】本発明は優れた抗真菌剤であるトリアゾール系化合物(I)である。

【解決手段】式(I)を有する化合物

【化1】

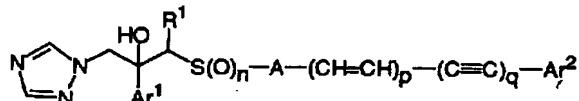


式中、Ar¹は置換基を有しても良いフェニル基、Ar²は置換基を有しても良いナフチル基など、R¹は低級アルキル基、n、pおよびqは0、1、2、Aは脂肪族炭素環、脂肪族複素環基を示す。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



(1)

を有するトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。式中、 Ar^1 はフェニル基または1～3個の置換基を有するフェニル基（該置換基はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を示す）を示し。

Ar^2 はナフチル、8～10員縮合二環性芳香族複素環基（該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を少なくとも1個有する）または1～3個の置換基を有するナフチル基もしくは8～10員縮合二環性芳香族複素環基（該置換基は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、 $-S(O)_mR^2$ 基（ R^2 ：ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基； m ：0, 1または2を示す）または $-NHOOR^3$ 基（ R^3 は低級アルキル基を示す）を示し、該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を少なくとも1個有する）を示し、 R^1 は水素原子または低級アルキル基を示し、

n は0, 1または2を示し、 p および q は0, 1または2を示し（但し、 $p+q \leq 2$ ）、

A は炭素数4～7個からなる脂肪族炭素環基または窒素、酸素もしくは硫黄原子を少なくとも1個有する4～7員環脂肪族複素環基を示す。

【請求項2】 Ar^1 が1～3個の置換基を有するフェニル基（該置換基はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を示す）である請求項1のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項3】 Ar^1 が1～2個の置換基を有するフェニル基（該置換基は弗素原子、塩素原子またはトリフルオロメチル基を示す）である請求項1のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項4】 Ar^2 がナフチル、8～10員縮合二環性芳香族複素環基（該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を少なくとも1個有する）または1～3個の置換基を有するナフチル基もしくは8～10員縮合二環性芳香族複素環基（該置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基または、 $-S(O)_mR^2$ 基（ R^2 ：ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基； m ：0, 1または2を示す）を示し、該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を少なくとも1個有する）

である請求項1乃至3のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項5】 Ar^2 がナフチル、8～10員縮合二環性芳香族複素環基（該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を1～2個有する）または1～3個の置換基を有するナフチル基もしくは8～10員縮合二環性芳香族複素環基（該置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基または、 $-S(O)_mR^2$ 基（ R^2 ：ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基； m ：0, 1または2を示す）を示し、該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を1～2個有する）である請求項1乃至3のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項6】 Ar^2 がナフチル、8～10員縮合二環性芳香族複素環基（該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を1～2個有する）または1～2個の置換基を有するナフチル基もしくは8～10員縮合二環性芳香族複素環基（該置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基または、 $-S(O)_mR^2$ 基（ R^2 ：ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基； m ：0, 1または2を示す）を示し、該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を1～2個有する）である請求項1乃至3のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項7】 Ar^2 がナフチル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリルもしくはベンゾチアゾリル基または1～2個の置換基を有するナフチル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリルもしくはベンゾチアゾリル基（該置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基または、 $-S(O)_mR^2$ 基（ R^2 ：ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基； m ：0, 1または2を示す）を示す）である請求項1乃至3のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項8】 R^1 が水素原子、メチル基、エチル基またはプロピル基である請求項1乃至7のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項9】 R^1 がメチル基またはエチル基である請求項1乃至7のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項10】 R^1 がメチル基である請求項1乃至7のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項11】 n が0, 1または2である請求項1乃至

10のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項12】nが0または2である請求項1乃至10のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項13】pが0, 1または2である請求項1乃至12のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項14】pが0または1である請求項1乃至12のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項15】qが0または1である請求項1乃至14のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項16】qが0である請求項1乃至14のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項17】Aが炭素数4~7個からなる脂肪族炭素環基または窒素、酸素もしくは硫黄原子を1~2個有する4~7員環脂肪族複素環基である請求項1乃至16のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項18】Aが炭素数4~6個からなる脂肪族炭素環基または窒素、酸素もしくは硫黄原子を1~2個有する4~6員環脂肪族複素環基である請求項1乃至16のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項19】Aがシクロブタン、シクロヘキサン、シクロヘキサメチルスルホニル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロビラン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、ペンタメチレンスルフィド、ジオキサン、ジチアソ、ジヒドロオキサン、テトラヒドロオキサン、ジヒドロチアソまたはテトラヒドロチアソ環である請求項1乃至16のトリアゾール化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項20】3-[2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、

3-[2-[2-(6-ブロモ-2-ナフチル)ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[2-[2-[6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル]ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-[2-[2-[6-(トリフルオロメトキシ)-2-ナフチル]ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]スルホニル]-2-ブタノール、
3-[6-[2-(6-ブロモ-2-ナフチル)ビニ

ル]-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]チオ]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[6-[2-[6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル]ビニル]-1,3-ブタノール、
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[2-[4-[6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル]-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-[2-[2-[6-(トリフルオロメチルスルホニル)-2-ナフチル]ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-ブタノールもしくは
3-[2-[6-(ブロモ-2-ナフチル)-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールまたはこれらの薬理上許容される塩。

【請求項21】請求項1~20のトリアゾール化合物またはそれらの薬理上許容される塩を有効成分とする医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は人および動物の真菌疾患に対して特に有効な式(I)で表わされる1,2,4-トリアゾール化合物、その薬理上許容される塩、それらを有効成分として含有する真菌疾患の治療もしくは予防のための組成物、真菌疾患の治療もしくは予防のための医薬を製造するためのそれらの使用、またはそれらの薬理的な有効量を温血動物に投与する真菌疾患の治疗方法もしくは予防方法に関する。

【0002】

【従来技術】特開平8-333350号公報(平8.12.17)には、式(I)において、Ar²が置換基を有してもよいフェニル基もしくは5~6員芳香族複素環基である本発明化合物の類縁化合物が抗真菌活性を有することが記載されている。

【0003】

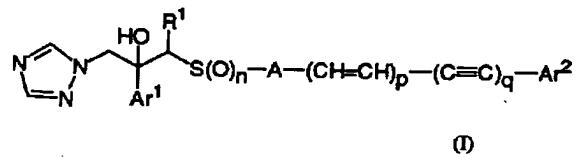
【発明が解決しようとする課題】しかし本発明者等は更に優れた抗真菌剤を見い出すべく鋭意検討し、本発明の化合物が優れた真菌剤であることを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、式(I)を有する化合物またはその薬理上許容される塩である。

【0005】

【化2】



【0006】式中、Ar¹はフェニル基または1～3個の置換基を有するフェニル基（該置換基はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を示す）を示し、Ar²はナフチル、8～10員縮合二環性芳香族複素環基（該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を少なくとも1個有する）または1～3個の置換基を有するナフチル基もしくは8～10員縮合二環性芳香族複素環基（該置換基は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、-S(O)_mR²基（R²：ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基；m：0、1または2を示す）または-NHCOR³基（R³は低級アルキル基を示す）を示し、該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素、硫黄原子を少なくとも1個有する）を示し、R¹は水素原子または低級アルキル基を示し、nは0、1または2を示し、pおよびqは0、1または2を示し（但し、p+q≤2）、Aは炭素数4～7個からなる脂肪族炭素環基または窒素、酸素もしくは硫黄原子を少なくとも1個有する4～7員環脂肪族複素環基を示す。

【0007】Ar¹のハロゲン原子を有するフェニル基、Ar²のハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基およびハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基を置換基として有するナフチル基および8～10員縮合二環性芳香族複素環基、ならびにR²のハロゲン原子で置換されたアルキル基のハロゲン原子は、弗素、塩素または臭素原子が挙げられる。

【0008】Ar²の低級アルキル基およびハロゲン原子で置換された低級アルキル基を置換基として有するナフチル基および8～10員縮合二環性芳香族複素環基、R¹の低級アルキル基、R²のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基ならびにR³の低級アルキル基の低級アルキル基は、炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖アルキル基を示し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチルまたはヘキシル基が挙げられ、好適には炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖アルキル基を示し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルで挙げられる。

【0009】Ar²の低級アルコキシ基およびハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基を置換基として有するナフチル基および8～10員縮合二環性芳香族複素環基の低級アルコキシ基は、炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖アルコキシ基を示し、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシまたはイソヘキシルオキシ基が挙げられ、好適には炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖アルコキシ基を示し、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ基が挙げられる。Ar²の8～10員縮合二環性芳香族複素環基は、例えばキノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリルまたはベンゾチアゾリル基が挙げられる。

【0010】Aの炭素4～7個からなる脂肪族炭素環基は、例えばシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはシクロヘプタン環が挙げられる。

【0011】Aの窒素、酸素、硫黄原子を少なくとも1個有する4～7員脂肪族複素環基は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロビラン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、ペンタメチレンスルフィド、ジオキサン、ジチアン、テトラヒドロオキサジンまたはテトラヒドロチアジン環が挙げられる。

【0012】式(I)を有する化合物としては、Ar¹が1～3個の置換基を有するフェニル基（該置換基はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を示す）である化合物が好適であり、Ar¹が1～2個の置換基を有するフェニル基（該置換基は弗素原子、塩素原子またはトリフルオロメチル基を示す）である化合物が特に好適である。

【0013】具体的には例えば、Ar¹がジクロロフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、（トリフルオロメチル）フェニルまたはフルオロ（トリフルオロメチル）フェニル基であり、好適には2,4-ジクロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-（トリフルオロメチル）フェニルまたは2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル基であり、特に好適には2,4-ジクロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニルまたは4-（トリフルオロメチル）フェニル基である化合物が挙げられる。

【0014】式(I)を有する化合物としては、Ar²がナフチル、8～10員縮合二環性芳香族複素環基（該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を少なくとも1個有する）または1～3個の置換基を有するナフチル基もしくは8～10員縮合二環性芳香族複素環基（該置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハ

ロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基または、 $-S(O)_mR^2$ 基 (R^2 : ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基; m : 0, 1 または 2 を示す) を示し、該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を少なくとも 1 個有する) である化合物が好適であり、 Ar^2 がナフチル、8~10員縮合二環性芳香族複素環基 (該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を 1~2 個有する) または 1~3 個の置換基を有するナフチル基もしくは 8~10員縮合二環性芳香族複素環基 (該置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基または、 $-S(O)_mR^2$ 基 (R^2 : ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基; m : 0, 1 または 2 を示す) を示し、該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を 1~2 個有する) である化合物がより好適であり、 Ar^2 がナフチル、8~10員縮合二環性芳香族複素環基 (該縮合二環性芳香族複素環基は窒素、酸素もしくは硫黄原子を 1~2 個有する) または 1~2 個の置換基を有するナフチル基もしくは 8~10員縮合二環性芳香族複素環基 (該置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基または、 $-S(O)_mR^2$ 基 (R^2 : ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基; m : 0, 1 または 2 を示す) を示し、該縮合二環性芳香族複素環基は窒素もしくは硫黄原子を 1~2 個有する) である化合物が更に好適であり、 Ar^2 がナフチル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリルもしくはベンゾチアゾリルまたは 1~2 個の置換基を有するナフチル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル基 (該置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基または、 $-S(O)_mR^2$ 基 (R^2 : ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基; m : 0, 1 または 2 を示す) を示す) である化合物が特に好適である。

【0015】具体的には例えば、 Ar^2 がフルオロナフチル、クロロナフチル、プロモナフチル、プロモーフルオロナフチル、ジフルオロナフチル、ジクロロナフチル、ジブロモナフチル、(トリフルオロメチル)ナフチル、(ジトリフルオロメチル)ナフチル、(トリクロロメチル)ナフチル、フルオロー(トリフルオロメチル)ナフチル、フルオロー(トリフルオロメトキシ)ナチル、フルオロメトキシ(トリフルオロメチル)ナフチル、(ジフルオロメトキシ)ナフチル、(トリフルオロメトキシ)

キシ)ナフチル、(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ナフチル、(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ナフチル、(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)ナフチル、フルオロー(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)ナフチル、ニトロナフチル、フルオロニトロナフチル、シアノナフチル、クロロシアノナフチル、(メチルチオ)ナフチル、(メチルスルフィニル)ナフチル、(メチルスルホニル)ナフチル、フルオロー(メチルスルホニル)ナフチル、(トリフルオロメチルチオ)ナフチル、(トリフルオロメチルスルフィニル)ナフチル、(トリメチルスルホニル)ナフチル、クロロキノリル、プロモキノリル、(トリフルオロメチル)キノリル、(トリフルオロメトキシ)キノリル、(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)キノリル、(トリフルオロメチル)イソキノリル、プロモベンゾフラニル、(トリフルオロメチル)ベンゾフラニル、(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)ベンゾフラニル、プロモベンゾチエニル、(トリフルオロメチル)ベンゾチエニル、(トリフルオロメチル)ベンゾオキサゾリル、プロモインドリル、(トリフルオロメチル)インドリル、ジクロロメチルインドリル、プロモベンゾイミダゾリル、(トリフルオロメチル)ベンゾイミダゾリル、(トリフルオロメチル)ベンゾチアゾリルまたは(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)ベンゾチアゾリル基であり、好適には 6-フルオロー-2-ナフチル、6-クロロー-2-ナフチル、6-ブロモ-2-ナフチル、6, 8-ジフルオロー-2-ナフチル、6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル、6-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル、6-(トリフルオロメトキシ)-2-ナフチル、6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル、6-ニトロ-2-ナフチル、8-フルオロー-6-ニトロ-2-ナフチル、6-シアノ-2-ナフチル、6-(メチルスルフィニル)-2-ナフチル、7-フルオロー-6-(メチルスルホニル)-2-ナフチル、6-(トリフルオロメチルスルホニル)-2-ナフチル、6-クロロー-2-キノリル、6-ブロモ-2-キノリル、6-(トリフルオロメチル)-2-キノリル、6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-キノリル、5-(トリフルオロメチル)-2-ベンゾオキサゾリル、5-(トリフルオロメチル)-2-ベンゾチエニル、5-(トリフルオロメチル)-2-ベンゾオキサゾリル、3, 5-ジクロロ-1-メチル-2-インドリル基であり、特に好適には 6-ブロモ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル、6-(トリフルオロメチルスルホニル)-2-ナフチルまたは 6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル、3, 5-ジクロロ-1-メチル-2-インドリル基である化合物が挙げら

れる。

【0016】式(I)を有する化合物としては、R¹が水素原子、メチル基、エチル基、プロピルまたはイソプロピル基である化合物が好適であり、R¹がメチル基またはエチル基である化合物が更に好適であり、R¹がメチル基である化合物が特に好適である。

【0017】式(I)を有する化合物としては、nが0または2である化合物が好適である。

【0018】式(I)を有する化合物としては、pが0または1である化合物が好適である。

【0019】式(I)を有する化合物としては、qが0または1である化合物が好適であり、qが0である化合物が特に好適である。

【0020】式(I)を有する化合物としては、Aが炭素数4～7個からなる脂肪族炭素環基または窒素、酸素もしくは硫黄原子を1～2個有する4～7員環脂肪族複素環基である化合物が好適であり、Aが炭素数4～6個からなる脂肪族炭素環基または窒素、酸素もしくは硫黄原子を1～2個有する4～6員環脂肪族複素環基である化合物が更に好適である。具体的にはたとえば、Aがシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキ

セタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、ペンタメチレンスルフィド、ジオキサン、ジチアン、ジヒドロオキサン、テトラヒドロオキサン、ジヒドロチアジンまたはテトラヒドロチアジン環であり、好適にはシクロブタン、シクロヘキサン、アゼチジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ジチアン、テトラヒドロオキサンまたはテトラヒドロチアジン環であり、特に好適にはシクロヘキサン、テトラヒドロピランまたはジオキサン環である化合物が挙げられる。

【0021】本発明の代表的化合物を表1から表13に挙げる。本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

なお表中 2,4-diFPh : 2,4-ジフルオロフェニル
 2,4-diClPh: 2,4-ジクロロフェニル
 4-ClPh : 4-クロロフェニル
 4-TfPh : 4-トリフルオロメチルフェニル
 Me : メチル を示す。

【0022】

【表1】

化合物番号	Ar ¹	R ¹	$-\text{S}(\text{O})_n\text{--A--(CH=CH)}_p\text{--(C}\equiv\text{C)}_q\text{--Ar}^2$
1	2,4-diFPh	Me	
2	2,4-diFPh	H	
3	2,4-diClPh	Me	
4	4-ClPh	Me	
5	4-TfmPh	Me	
6	2,4-diFPh	Me	
7	2,4-diFPh	H	
8	2,4-diClPh	Me	
9	4-ClPh	Me	
10	4-TfmPh	Me	
11	2,4-diFPh	Me	
12	2,4-diFPh	H	

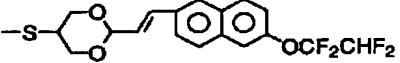
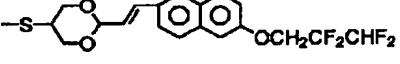
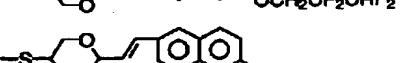
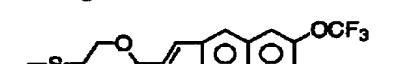
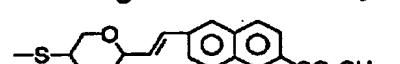
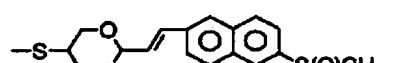
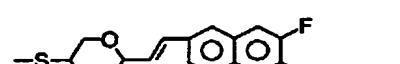
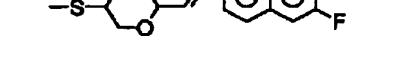
【0023】

【表2】

化合物番号	Ar ¹	R ¹	$-\text{S}(\text{O})_n\text{A}-(\text{CH}=\text{CH})_p-(\text{C}\equiv\text{C})_q\text{Ar}^2$
13	2,4-diClPh	Me	
14	4-ClPh	Me	
15	4-TfmPh	Me	
16	2,4-diFPh	Me	
17	2,4-diFPh	H	
18	2,4-diClPh	Me	
19	4-ClPh	Me	
20	4-TfmPh	Me	
21	2,4-diFPh	Me	
22	2,4-diFPh	Me	
23	2,4-diFPh	Me	
24	2,4-diFPh	Me	

【0024】

【表3】

化合物 号	Ar ¹	R ¹	$-\text{S}(\text{O})_n\text{A}-(\text{CH}=\text{CH})_p-(\text{C}\equiv\text{C})_q\text{Ar}^2$
25	2,4-diFPh	Me	
26	2,4-diFPh	Me	
27	2,4-diFPh	H	
28	2,4-diClPh	Me	
29	4-CIPh	Me	
30	4-TfmPh	Me	
31	2,4-diFPh	Me	
32	2,4-diFPh	Me	
33	2,4-diFPh	Me	
34	2,4-diFPh	Me	
35	2,4-diFPh	Me	
36	2,4-diFPh	Me	

【0025】

【表4】

化合物号	Ar ¹	R ¹	$-S(O)_n-A-(CH=CH)_p-(C\equiv C)_q-Ar^2$
37	2,4-diFPh	Me	
38	2,4-diFPh	Me	
39	2,4-diFPh	Me	
40	2,4-diFPh	Me	
41	2,4-diFPh	Me	
42	2,4-diFPh	Me	
43	2,4-diFPh	Me	
44	2,4-diFPh	Me	
45	2,4-diFPh	Me	
46	2,4-diFPh	Me	

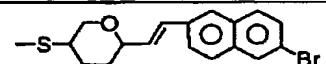
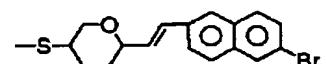
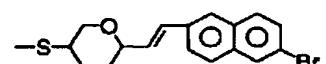
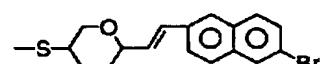
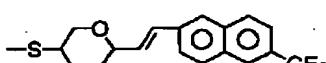
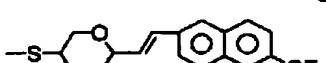
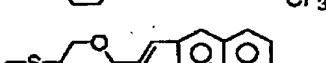
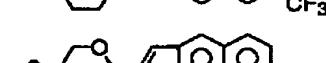
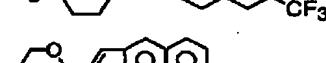
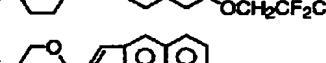
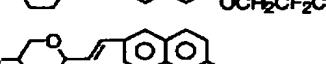
【0026】

【表5】

化合物号	Ar ¹	R ¹	$-\text{S}(\text{O})_n\text{A}-(\text{CH}=\text{CH})_p-(\text{C}\equiv\text{C})_q\text{Ar}^2$
47	2,4-diFPh	Me	
48	2,4-diFPh	Me	
49	2,4-diFPh	Me	
50	2,4-diFPh	Me	
51	2,4-diFPh	Me	
52	2,4-diFPh	Me	
53	2,4-diFPh	H	
54	2,4-diClPh	Me	
55	4-CIPh	Me	
56	4-TfmPh	Me	
57	2,4-diFPh	Me	

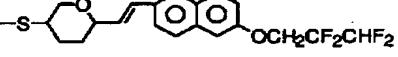
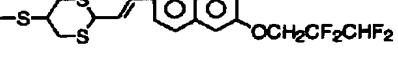
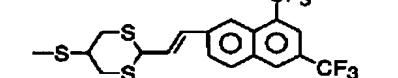
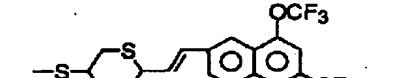
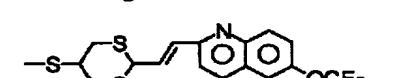
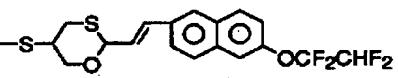
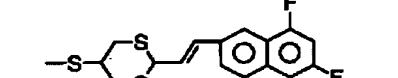
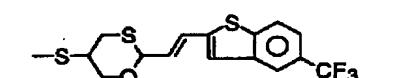
【0027】

【表6】

化合物番号	Ar ¹	R ¹	$-S(O)_n-A-(CH=CH)_p-(C\equiv C)_q-Ar^2$
58	2,4-diFPh	H	
59	2,4-diClPh	Me	
60	4-CIPh	Me	
61	4-TfmPh	Me	
62	2,4-diFPh	Me	
63	2,4-diFPh	H	
64	2,4-diClPh	Me	
65	4-CIPh	Me	
66	4-TfmPh	Me	
67	2,4-diFPh	Me	
68	2,4-diFPh	H	
69	2,4-diClPh	Me	
70	4-CIPh	Me	

【0028】

【表7】

化合物番号	Ar ¹	R ¹	$-S(O)_n-A-(CH=CH)_p-(C\equiv C)_q-Ar^2$
71	4-TfmPh	Me	
72	2,4-diFPh	Me	
73	2,4-diFPh	Me	
74	2,4-diFPh	Me	
75	2,4-diFPh	Me	
76	2,4-diFPh	Me	
77	2,4-diFPh	Me	
78	2,4-diFPh	Me	
79	2,4-diFPh	Me	
80	2,4-diFPh	Me	

【0029】

【表8】

化合物番号	Ar ¹	R ¹	$-\text{S}(\text{O})_n\text{A}-(\text{CH}=\text{CH})_p-(\text{C}\equiv\text{C})_q\text{Ar}^2$
81	2,4-diFPh	Me	
82	2,4-diFPh	Me	
83	2,4-diFPh	H	
84	2,4-diClPh	Me	
85	4-CIPh	Me	
86	4-TfmPh	Me	
87	2,4-diFPh	Me	
88	2,4-diFPh	Me	
89	2,4-diFPh	Me	

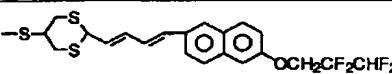
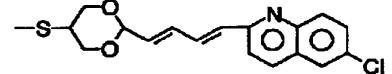
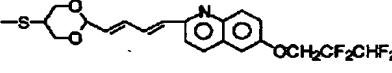
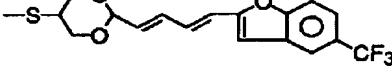
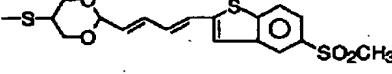
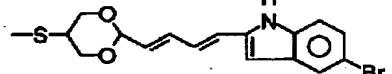
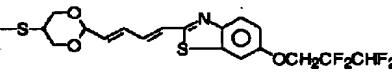
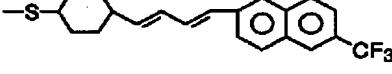
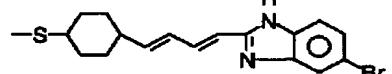
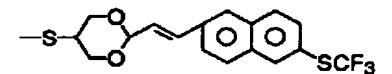
【0030】

【表9】

化合物番号	Ar ¹	R ¹	$-S(O)_n-A-(CH=CH)_p-(C\equiv C)_q-Ar^2$
90	2,4-diFPh	Me	
91	2,4-diFPh	Me	
92	2,4-diFPh	Me	
93	2,4-diFPh	Me	
94	2,4-diFPh	Me	
95	2,4-diFPh	Me	
96	2,4-diFPh	Me	
97	2,4-diFPh	Me	
98	2,4-diFPh	Me	
99	2,4-diFPh	Me	

【0031】

【表10】

化合物番号	Ar ¹	R ¹	$-S(O)_n-A-(CH=CH)_p-(C\equiv C)_q-Ar^2$
100	2,4-diFPh	Me	
101	2,4-diFPh	Me	
102	2,4-diFPh	Me	
103	2,4-diFPh	Me	
104	2,4-diFPh	Me	
105	2,4-diFPh	Me	
106	2,4-diFPh	Me	
107	2,4-diFPh	Me	
108	2,4-diFPh	Me	
109	2,4-diFPh	Me	

【0032】

【表11】

化合物番号	Ar ¹	R ¹	$-\text{S}(\text{O})_n\text{A}-(\text{CH}=\text{CH})_p-(\text{C}\equiv\text{C})_q\text{Ar}^2$
110	2,4-diFPh	H	
111	2,4-diClPh	Me	
112	4-ClPh	Me	
113	4-TfmPh	Me	
114	2,4-diFPh	Me	
115	2,4-diFPh	Me	
116	2,4-diFPh	H	
117	2,4-diClPh	Me	
118	4-ClPh	Me	
119	4-TfmPh	Me	

【0033】

【表12】

化合物番号	Ar ¹	R ¹	$-\text{S}(\text{O})_n\text{-A-(CH=CH)}_p\text{-(C}\equiv\text{C)}_q\text{-Ar}^2$
120	2,4-diFPh	Me	
121	2,4-diFPh	Me	
122	2,4-diFPh	Me	
123	2,4-diFPh	Me	
124	2,4-diFPh	H	
125	2,4-diClPh	Me	
126	4-ClPh	Me	
127	4-TfmPh	Me	
128	2,4-diFPh	Me	
129	2,4-diFPh	H	

【0034】

【表13】

化合物番号	Ar ¹	R ¹	$-S(O)_n-A-(CH=CH)_p-(C\equiv C)_q-Ar^2$
130	2,4-diClPh	Me	
131	4-ClPh	Me	
132	4-TfmPh	Me	
133	2,4-diFPh	Me	
134	2,4-diFPh	H	
135	2,4-diClPh	Me	
136	4-ClPh	Me	
137	4-Tfm	Me	

【0035】表1から表13の中の好適化合物は、1, 6, 16, 26, 34, 35, 42, 52, 57, 62, 67, 82, 90, 93, 98, 115, 120, 123および133であり、特に好適な化合物としては、3-[2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)ビニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(化合物番号1)、3-[2-[2-(6-ブロモ-2-ナフチル)ビニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(化合物番号6、実施例2に対応する化合物)、2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[2-[2-[6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル]ビニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(化合物番号26、実施例3に対応する化合物)、2-(2, 4-

-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-[2-[2-[6-(トリフルオロメトキシ)-2-ナフチル]ビニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]スルホニル]-2-ブタノール(化合物番号52)、3-[2-[6-(2-ブロモ-2-ナフチル)ビニル]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(化合物番号57)、2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[2-[6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル]ビニル]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(化合物番号67、実施例5に対応する化合物)、2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[2-[4-[6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル]-1, 3-ブタジエニル]-

1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] -1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(化合物番号93)

2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-[2-[2-[6-(トリフルオロメチルスルホニル)-2-ナフチル]ビニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-ブタノール(化合物番号115)

3-[2-(6-ブロモ-2-ナフチル)-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(化合物番号123、実施例1に対応する化合物)、をあげることができる。

【0036】本発明のトリアゾール化合物(I)は少なくとも2個の不斉炭素を有しており、光学異性体およびジアステレオマーが存在する。光学異性体は、一般的な光学分割の手法により、あるいは不斉合成の手法によって両対掌体を得ることができる。またジアステレオマーは、分別再結晶やクロマトグラフィーなどの通常の分離法を用いることによって分離することができる。本発明の化合物(I)はこれらの異性体の一つまたは混合物を包含する。

【0037】本発明のトリアゾール化合物(I)は、そのままあるいは薬理上許容される塩の形状で抗真菌剤として使用することができる。化合物(I)の薬理上許容される塩は、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸などの無機酸の塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸などのカルボン酸の塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸などのスルホン酸の塩またはグルタミン酸、アスパラギン酸などのアミノ酸の塩であり、好適にはカルボン酸の塩である。

【0038】なお化合物(I)の水和物および化合物(I)の塩の水和物も本発明の化合物に包含される。

【0039】本発明の化合物(I)およびその薬理上許容される塩は優れた抗真菌活性を示し、化合物(I)およびその薬理上許容される塩を抗真菌剤として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的、注射剤等による非経口的または塗布剤などによる局所的に投与することができる。

【0040】これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロ

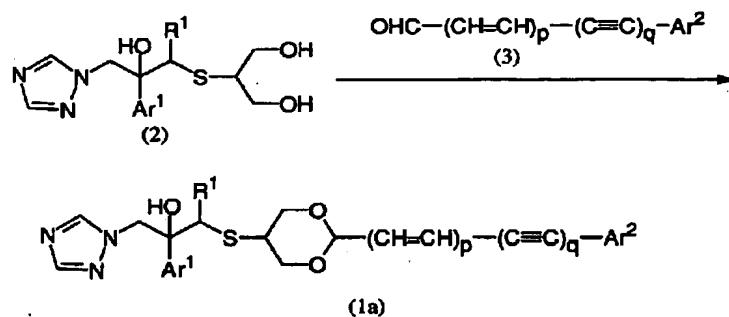
キシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；ブルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミニン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸カルシウムのようなリン酸塩誘導体；炭酸カルシウムのような炭酸塩誘導体；硫酸カルシウムのような硫酸塩誘導体等)、結合剤(例えば、前記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マグロゴール等)、崩壊剤(例えば、前記の賦形剤；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスタチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された、デンプン、セルロース誘導体等)、滑沢剤(例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウのようなラックス類；硼酸；グリコール；フマル酸；アジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウムのような硫酸類塩；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等)、安定剤(例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなバラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール；クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；無水酢酸；ソルビン酸等)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される甘味料、酸味料、香料等)、懸濁化剤(例えば、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウム等)、希釈剤、製剤用溶剤(例えば、水、エタノール、グリセリン等)等の添加物を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり下限1mg(好適には、5mg)、上限2000mg(好適には、1000mg)を、静脈内投与の場合には、1回当たり下限0.1mg(好適には0.5mg)、上限600mg(好適には、500mg)を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

【0041】

【発明の実施の形態】本発明の式(I)を有する化合物のうち、n=0であり、Aが1, 3-ジオキサン環である化合物(1a)の製造は以下に示す方法によって行うことが出来る。

【0042】

【化3】



【0043】(上記式中 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 p および q は前述したものと同意義を示す。)即ち、特開平8-33350(平8.12.17)に記載されている化合物(2)にアルデヒド化合物(3)を反応させることによって目的化合物(1a)を製造する方法である。

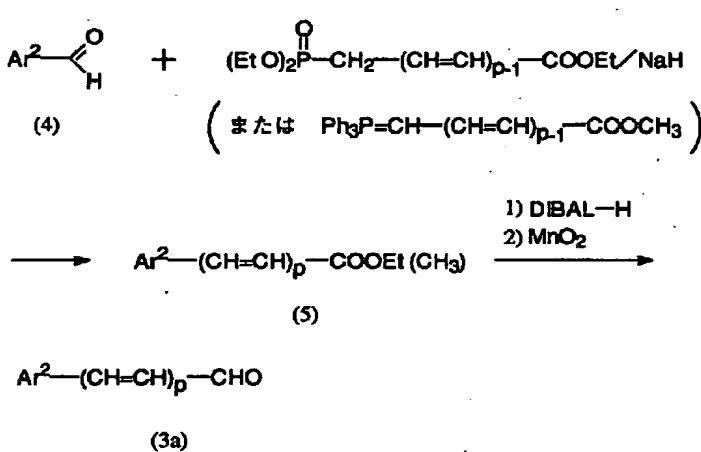
【0044】(2)と(3)の反応は、通常酸性条件下で行われ、用いられる酸は、例えば塩化水素、硫酸、硝酸、三弗化ホウ素、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸であり、使用される酸の量は(2)に対し1~2モル当量である。アルデヒド(3)は1~2モル当量用いられる。溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒が用いられる。反応は0°Cから溶媒の沸点温度の範囲で行われ、反応時間は2~10時間である。反応で生成する水は共沸によ

って除くことができるが、モレキュラーシーブスを脱水剤として用いてもよい。反応液を重曹水等で中和したのち、常法によって処理する(有機溶媒抽出、溶媒留去して得られる油状物をクロマトグラフィーまたは結晶化による精製)と化合物(1a)が得られる。

【0045】なお、上述の反応で用いられるアルデヒド化合物(3)のうち、 $q=0$ であり、 $p=1$ および2である化合物(3a)は一般に次に示す方法によってアルデヒド(4)を出発(あるいは中間)原料とし、不飽和エステル(5)を経由して得ることができる(各工程の反応条件および単離法については参考例2, 3, 4, 5および9, 10, 11, 12, 13, 14, 15を参照)。

【0046】

【化4】

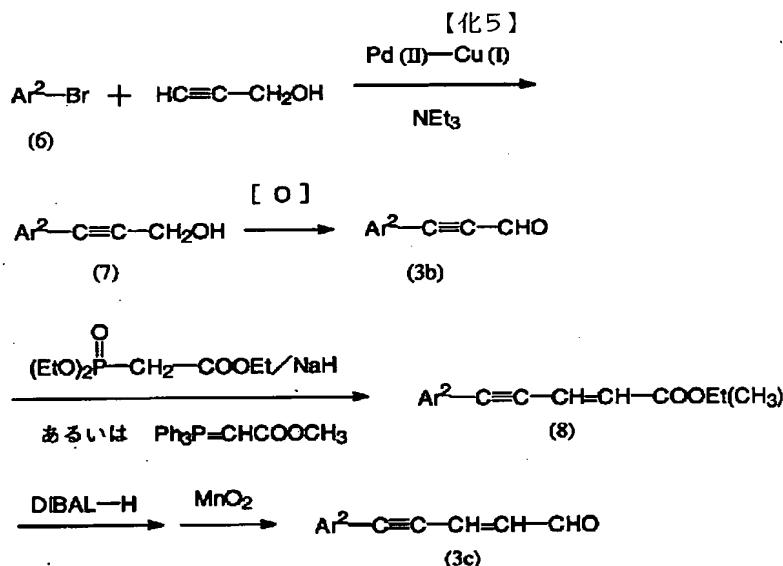


【0047】(上記式中、 Ar^2 は前述したものと同意義を示し、DIBAL-Hはジイソブチルアルミニウムヒドリドを示す。)

また、不飽和アルデヒド(3)のうち、 $p=0$ であり、 $q=1$ であるアセチレン化合物(3b)は一般に次に示す方法によって、化合物(6)から出発して、アルコール(7)を経由して得ることが出来る。即ち化合物(6)に、Tetrahedron Letters, 50, 4467(1975)に記載されている一般的な方法によりプロパルギルアルコールを作用させてアルコ

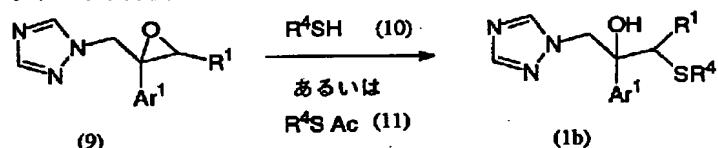
ール体(7)を得、化合物(7)をJ. Org. Chem., 48, 4155(1993)に記載されている一般的な方法により、Dess-Martin試薬で酸化するとアルデヒド体(3b)が得られる。更に、不飽和アルデヒド(3)のうち、 $p=1$ であり、 $q=1$ であるアセチレン化合物(3c)は、上記と同様に、一般に次に示す方法によって上述の(3b)から(8)を経由して得ることが出来る(各工程の反応条件および単離法については特開平8-33350号公報の参考例44、45、46、47および48を参照)。

【0048】



【0049】(上記式中、 Ar^2 は前述したものと同意義を示す。)

本発明の式(I)を有する化合物のうち、 $n=0$ である化合物(1b)の製造は以下に示す方法によっても製造



【0051】(上記式中、 Ar^1 および R^1 は前述したものと同意義を示し、 R^2 は前述の $-A-(\text{CH}=\text{CH})_p-(\text{C}\equiv\text{C})_q-\text{Ar}^2$ を表わす。)即ち、特開平2-191262(平2.7.27)に記載されているエポキシド化合物(9)に、メルカプタン(10)あるいはその酢酸エステル誘導体(11)を塩基条件下で反応させて目的化合物(1b)を製造する方法である。反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒が好適であるが、アセチル誘導体(11)を用いて上記非プロトン性溶媒中で反応を行う場合はアルコール類あるいは水の共存を必要とする。反応に用いられる塩基は、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムメトキシド、カリウムtert-ブロトキシド、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムであり、使用される量は化合物(9)に対し、0.1~2モル当量で

することが出来る。

【0050】

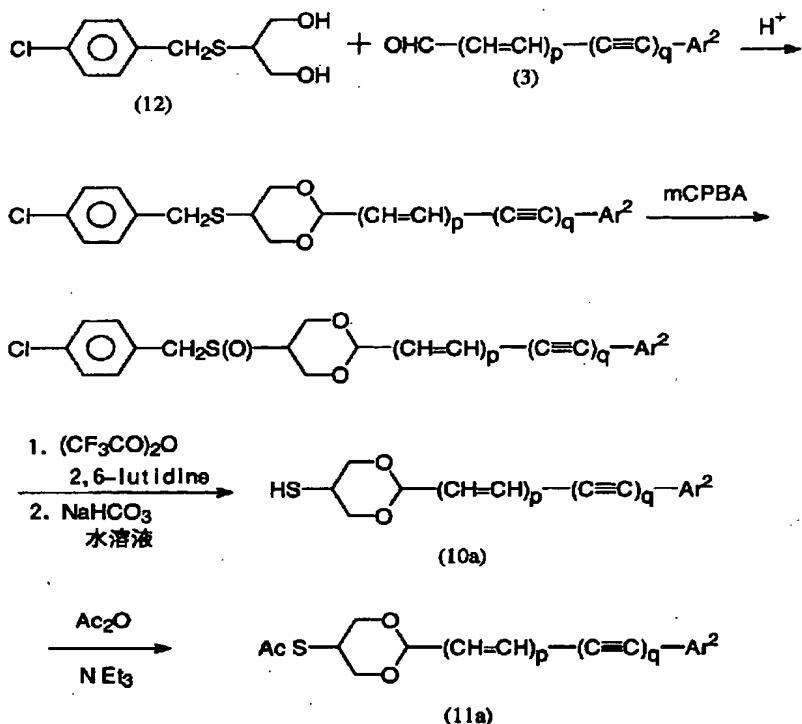
【化6】

ある。メルカプタン(10)あるいはその酢酸エステル誘導体(11)は1~3モル当量用いられる。反応温度は室温~100°Cで反応時間は2~10時間である。反応液を常法に従って処理(有機溶媒抽出、溶媒を留去し得られる油状物をカラムクロマトグラフィーまたは再結晶により精製)すると化合物(1b)が得られる。

【0052】なお上述の反応で用いられる R^2SH (10)あるいは $\text{R}^2\text{S Ac}$ (11)は、例えば以下に示す方法によって得ることが出来る。即ち、 R^2 中のAが1, 3-ジオキサン環である化合物(10a)あるいは(11a)は、特開平8-333350号公報に記載されている既知化合物(12)を出発原料として次に示す工程表に従い、同公報に記載されている方法に準じて作ることが出来る。各工程の反応条件および単離法は、同公報の参考例5、6および7を参照。

【0053】

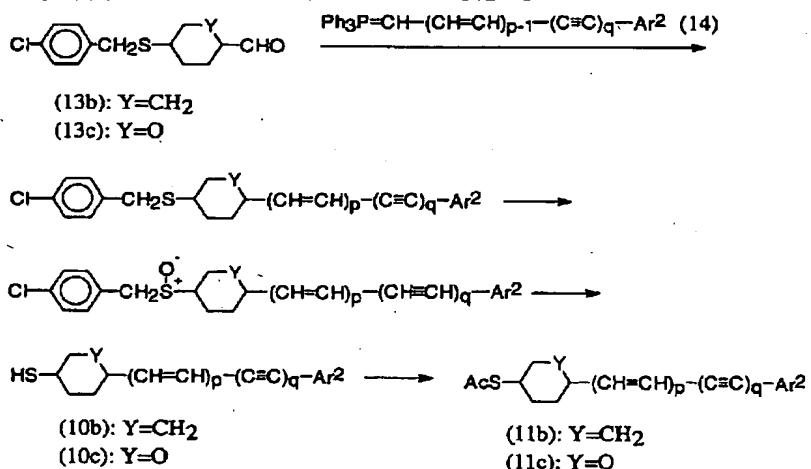
【化7】



【0054】(上記式中、Ar²、p、qは前述したものと同意義を示し、mCPBAはm-クロロ過安息香酸を示す。)
また、R⁴中のAがシクロヘキサン環あるいはテトラヒドロピラン環である化合物(10b)、(10c)、(11b)および(11c)は、特開平8-333350号公報の参考例41、42、43、および本明細書の参考例24、25、26を参照。

(13c)を出発原料として、特開平8-333350号公報に記載されている方法に準じて、次に示す工程表に従いそれぞれ作ることができる。各工程の反応条件および単離法は、特開平8-333350号公報の参考例41、42、43、および本明細書の参考例24、25、26を参照。

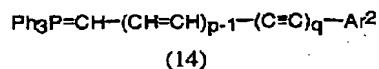
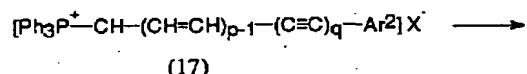
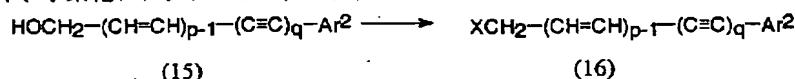
【0055】 【化8】



【0056】(上記式中、YはCH₂またはOを、Ar²、pおよびqは前述したものと同意義を示す。)
なお、上記式中のホスホラン(14)は、アルコール(15)を出発原料として次に示す工程表に従い調製できる。すなわち、アルコール(15)を常法(例えば、

Organic Reactions, 29, 1 (1983)を参照)によりハロゲン化物(16)(X=C₁、BrまたはI)に変換することができる。次いで、常法(例えば、Organic Reactions, 14, 270 (1965)を参照)により、トルエン、

キシレン、テトラヒドロフランまたはアセトンのような溶媒中、トリフェニルホスフィンと処理すると、ホスホニウム塩(17) ($X=C_1, Br$ または I) が、沈殿として得られる。次いで、ホスホニウム塩(17)を常法(例えば、Organic Reactions, 14, 270 (1965) を参照)によりテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンまたはジメチルスルホキシドのような溶媒中、水素化ナトリウムやブチルリチ



【0058】(上記式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を、 Ar^2 、p および q は前述したものと同じ意義を示す。)

なお、上記式中のアルコール(15)は、必要に応じて対応するアルデヒドやカルボン酸エステル(例えば、(3a)、(3b)、(3c)、(4)、(5)または(8)など)を常法によりジイソブチルアルミニウムヒドリドのような還元剤で還元して調製することができる。各工程の反応条件および単離法は、参考例4を参照。

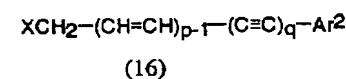
【0059】本発明の化合物(I)のうち、n=1あるいはn=2である化合物の製造は、以下に述べる方法によって行うことができる。すなわち上述の方法で得られたn=0である本発明の化合物(I)を、特開平8-33350号公報に記載されている方法に準じ、溶媒中1等量の酸化剤を用いて酸化することによって、n=1である化合物(I)を製造することができ、また2等量以上の酸化剤を用いて酸化することによってn=2である化合物(I)を製造することができる。用いられる溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハログン化炭化水素をあげることができる。用いられる酸化剤としては例えば過酢酸、m-クロロ過安息香酸をあげることができる。反応温度は通常30分間ないし2時間である。反応液を常法に従って処理する(炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、溶媒を留去して得られる粗生成物をクロマトグラフィーあるいは再結晶によって精製)と化合物(I)(n=1または2)が得られる。

【0060】以下に実施例、参考例、試験例および製剤例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが本発明の範囲はこれに限定されるものではない。

ウムのような強塩基で処理すると、ホスホラン(14)が発生する。ホスホラン(14)は単離することなくアルデヒド(例えば、(13b)や(13c))との反応に用いられる。各工程の反応条件および単離法は、参考例22、23および24を参照。

【0057】

【化9】



(15)



【0061】

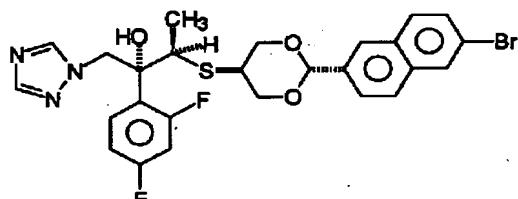
【実施例】

実施例1

(2R, 3R)-3-[[(トランス-2-(6-ブロモ-2-ナフチル)-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

【0062】

【化10】



【0063】(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[(1, 3-ジヒドロキシ-2-ブロビル)チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(特開平2-191262に記載) 100mg (0.28mmol)と、参考例2で述べる6-ブロモ-2-ナフトアルデヒド78mg (0.33mmol)とを塩化メチレン1mlに溶かし、p-トルエンスルホン酸・1水和物6.4mg (0.33mmol)とモレキュラーシーブス4A 1gを加え、3時間攪拌した。反応液に重曹溶液を加えて10分間攪拌したのち、モレキュラーシーブスを汎過して除き、有機層を集めて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:1)混合溶媒で溶出して標記目的化合物であるトランス異性体124mg(収率77%)を無色結晶として得た。さらに酢酸エチル-ヘキサン(5:1)混合

溶液で溶出してシス異性体 1.6 mg (収率 10%) を無色粉末として得た

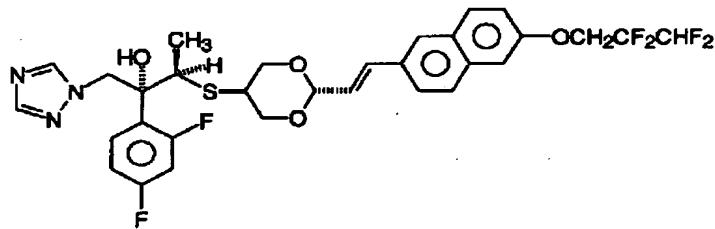
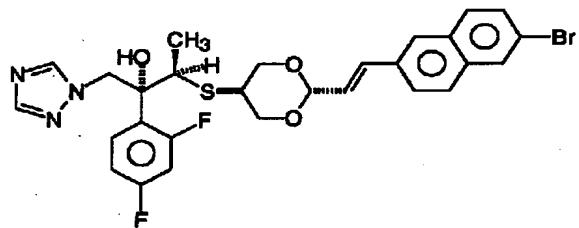
NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.22 (3H, d, J=7.0 Hz), 3.37 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.45–3.60 (1H, m), 3.80 (1H, t, J=11.3 Hz), 3.82 (1H, t, J=11.3 Hz), 4.44 (1H, ddd, J=1.3, 4.8, 2.2 Hz), 4.56 (1H, ddd, J=11.3, 4.8, 2.2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14.0 Hz), 5.06 (1H, d, J=14.0 Hz), 5.62 (1H, s), 6.7–6.8 (2H, m), 7.3–7.4 (1H, m), 7.53–7.65 (2H, m), 7.7–7.83 (4H, m), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, s)
 IR スペクトル KBr cm⁻¹ : 3446, 3397, 1615, 1595, 1498, 1137
 マススペクトル m/e : 575, 547, 497, 422, 352, 265, 224 (100%), 196, 117。

実施例 2

(2R, 3R)–3–[[トランス–2–[(E)–(6–ブロモ–2–ナフチル)ビニル]–1, 3–ジオキサン–5–イル]チオ]–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

【0064】

【化11】



【0067】実施例 1 と同様にして、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–[(1, 3–ジヒドロキシ–2–プロピル)チオ]–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノールと、参考例 1.2 で述べる 3–[6–(2, 2, 3, 3–テトラフルオロプロポキシ)–ナフタレン–2–イル]プロペナールとを反応させ、処理することにより、主生成物である標記化合物を無色針状結晶として収率 4.5% で得た

NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.20 (3H, d, J=7.0 Hz), 3.35 (1H, q, J=7.1 Hz), 3.4–3.5 (1H, m), 3.67 (1H, t, J=11.3 Hz), 3.69 (1H, t, J=11.3 Hz), 4.35 (1H, ddd, J=1.3, 4.7, 2.0 Hz), 4.4–4.5 (1H, m), 4.47 (2H, br t, J=11.4 Hz), 4.84 (1H, d, J=14.1 Hz), 5.02 (1H, s), 5.05 (1H, d, J=14.1 Hz), 5.17 (1H, d, J=4.5 Hz), 6.11 (1H, tt, J=53.0, 4.8 Hz), 6.2

【0065】実施例 1 と同様にして、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–[(1, 3–ジヒドロキシ–2–プロピル)チオ]–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノールと、参考例 5 で述べる 3–(6–ブロモナフタレン–2–イル)プロペナールとを反応させ、処理することにより、主生成物である標記化合物を無色結晶として収率 4.4% で得た

NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.20 (3H, d, J=7.0 Hz), 3.35 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.4–3.5 (1H, m), 3.67 (1H, t, J=11.3 Hz), 3.69 (1H, t, J=11.3 Hz), 4.35 (1H, ddd, J=11.3, 4.7, 2.0 Hz), 4.46 (1H, ddd, J=11.3, 4.7, 2.0 Hz), 4.85 (1H, d, J=14.1 Hz), 5.02 (1H, s), 5.05 (1H, d, J=14.1 Hz), 5.17 (1H, d, J=4.3 Hz), 6.30 (1H, dd, J=16.1, 4.3 Hz), 6.7–6.8 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.3–7.4 (1H, m), 7.5–7.8 (7H, m), 7.96 (1H, s)

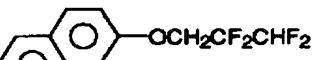
IR スペクトル KBr cm⁻¹ : 3414, 1617, 1596, 1499, 1135
 マススペクトル m/e : 601(M⁺), 523, 448, 378, 318, 262, 224 (100%), 196, 152, 141.

実施例 3

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–[[2–[(E)–6–(2, 2, 3, 3–テトラフルオロプロポキシ)–2–ナフチル]ビニル]–1, 3–ジオキサン–5–イル]チオ]–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

【0066】

【化12】



7 (1H, dd, J=16.2, 4.8 Hz), 6.7–6.8 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.1–7.2 (2H, m), 7.3–7.4 (1H, m), 7.6–7.9 (6H, m)

IR スペクトル KBr cm⁻¹ : 3420, 1617, 1620, 1500, 1274, 1135

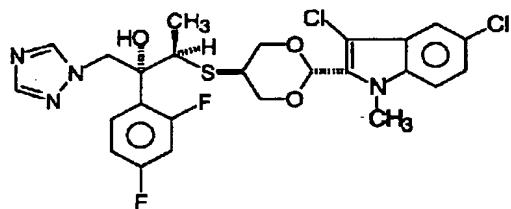
マススペクトル m/e : 653, 613, 589, 511, 402, 369, 342, 284 (100%), 252, 224.

実施例 4

(2R, 3R)–3–[[トランス–2–(3, 5–ジクロロ–1–メチル–2–インドリル)–1, 3–ジオキサン–5–イル]チオ]–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

【0068】

【化13】



【0069】実施例1と同様にして、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[(1, 3-ジヒドロキシ-2-プロピル)チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールと、参考例15で述べる3, 5-ジクロロ-1-メチル-2-インドールカルバルデヒドとを反応させ、得られた粗生成物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3)混合溶媒で溶出して、標記目的化合物であるトランス異性体(収率33%)を無色油状物として得た。さらに酢酸エチル-ヘキサン(9:1)混合溶媒で溶出してシス異性体(収率8%)を無色油状物として得たトランス異性体：

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm : 1.25(3H, d, J=7.3Hz), 3.38(1H, q, J=7.3Hz), 3.52(1H, tt, J=11.4, 4.7Hz), 3.79(1H, t, J=11.4Hz), 3.80(1H, t, J=11.4Hz), 3.94(3H, s), 4.42(1H, ddd, J

=11.4, 4.7, 2Hz), 4.52(1H, ddd, J=11.4, 4.7, 2Hz), 4.86(1H, d, J=14.1Hz), 5.06(1H, d, J=14.1Hz), 5.09(1H, s), 5.94(1H, s), 6.7-6.8(2H, m), 7.24(2H, s), 7.39(1H, m), 7.58(1H, s), 7.81(2H, s) IRスペクトル CHCl₃ cm⁻¹ : 3420, 2993, 1618, 1499, 1676, 1408, 1277, 1138, 1074, 967, 855.

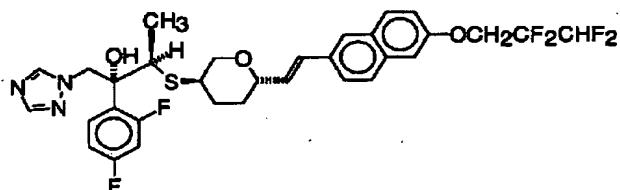
シス異性体のNMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm : 1.25(3H, d, J=7.2Hz), 3.23(1H, br.s), 3.36(1H, q, J=7.2Hz), 4.30(1H, d, J=12.1Hz), 4.3-4.6(3H, m), 4.90(1H, d, J=14.2Hz), 5.07(1H, s), 5.16(1H, d, J=14.2Hz), 6.03(1H, s), 6.7-6.8(2H, m), 7.25(2H, s), 7.39(1H, m), 7.58(1H, s), 7.80(2H, s).

実施例5

(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[(3R*, 6S*)-6-[(E)-2-[6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル]ビニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

【0070】

【化14】



【0071】参考例26で述べるトランス-1-アセチルチオ-2-[(E)-2-[(6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル)ビニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン(320mg, 0.72mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(7ml)溶液を氷冷下攪拌している中へ、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(4.8N, 0.076ml, 0.36mmol)を加えた。混合物を氷冷下で0.5時間攪拌した後、室温で0.5時間攪拌した。特開平2-191262(平2.7.27)に記載されている(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシラン(258mg, 1.03mmol)を室温にて加えた後、混合物を50°Cにて30分間攪拌した。混合物を冷却後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲル30gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1)混合溶媒で溶出して、標記化合物239mg(収率51%)を淡黄色のアモルファス固体として得た。

【0072】NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm

m : 1.13 and 1.18 (ca 1:1, 3H in total, each d, each J=7Hz), 1.1-1.3(1H, m), 1.5-1.8(2H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.2-2.4(1H, m), 2.9-3.1(1H, m), 3.35(1H, q, J=7Hz), 3.45(1H, t, J=11Hz), 4.0-4.1(1H, m), 4.29(1H, ddd, J=11, 4, 2Hz), 4.45(2H, br t, J=12Hz), 4.80(1H, br s), 4.81 and 4.86(ca 1:1, 1H in total, each d, each J=14Hz), 5.09(1H, d, J=14Hz), 6.12(1H, t, J=53, 5Hz), 6.29(1H, dd, J=16, 6Hz), 6.65-6.80(3H, m), 7.1-7.2(2H, m), 7.38(1H, td, J=9, 7Hz), 7.59(1H, d), 7.65-7.85(5H, m)

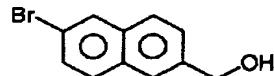
IRスペクトル KBr cm⁻¹ : 3410, 1618, 1603, 1501, 1273, 1183, 1123, 966, 854.

【0073】参考例1

6-ブロモナフタレン-2-メタノール

【0074】

【化15】



【0075】水素化リチウムアルミニウム537mg(1

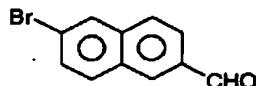
4. 1 mmol) とテトラヒドロフランの混合物の中に窒素気流下5-10°Cで6-ブロモナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル2. 50 g (9. 4 mmol) をテトラヒドロフランに溶かした溶液を5分間で滴下した。つづいて1時間同温度で攪拌後、水および希アルカリで処理をした。セライトで不溶物を沪去。沪液を減圧留去し、粉末を2. 0 g (収率90%)を得た。このものは精製することなく次の反応に付した。

【0076】参考例2

6-ブロモ-2-ナフトアルデヒド

【0077】

【化16】



【0078】6-ブロモナフタレン-2-メタノール
1. 0 g (4. 2 mmol)、活性二酸化マンガン1. 83 g (21 mmol)、クロロホルム50 mlの混合物を30°Cで5時間攪拌した。4時間後、活性二酸化マンガンを上記の半量追加した。反応終了後、不溶物をセライトを用いて沪去、塩化メチレンで洗浄した。沪液と洗浄液と一緒にして減圧濃縮し、淡黄色粉末900 mg (91%)を得た

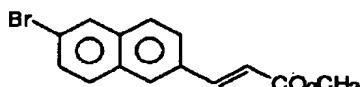
NMRスペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7.67 (1H, d, J=9.0, 2.0 Hz), 7.83-7.89 (2H, m), 7.98 (1H, dd, J=9.0, 1.5 Hz), 8.08 (1H, d, J=2 Hz), 8.32 (1H, s), 10.15 (1H, s)
マススペクトル m/e : 236, 234 (M⁺), 207, 205, 189, 155, 126 (100%).

参考例3

3-(6-ブロモ-2-ナフチル)アクリル酸メチルエステル

【0079】

【化17】



【0080】6-ブロモ-2-ナフトアルデヒド600 mg (2. 55 mmol) とトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチルエ斯特ル1. 02 g (3. 06 mmol) をテトラヒドロフラン10 mlに溶かし、室温で3時間攪拌した後、溶媒を留去して得られた油状残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付した。ベンゼンで溶出し、標記化合物720 mg (収率97%) を無色結晶として得た

NMRスペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.84 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=16 Hz), 7.57 (1H, dd, J=9.2 Hz), 7.67-7.78 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=16 Hz), 7.89 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=2 Hz)

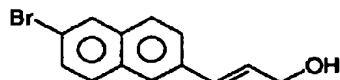
マススペクトル m/e : 292, 290 (M⁺, 100%), 261, 259, 232, 180, 152, 126, 76.

【0081】参考例4

3-(6-ブロモナフタレン-2-イル)プロパン-2-エン-1-オール

【0082】

【化18】



【0083】3-(6-ブロモ-2-ナフチル)アクリル酸メチルエ斯特ル720 mg (2. 47 mmol) をトルエン7 mlに溶かし0°Cで攪拌しながら、1. 5 M-ジイソブチルアルミニウムヒドリドトルエン溶液3. 3 ml (4. 95 mmol) を加えた。30分後、氷と水を加えて10分間攪拌し、不溶物を少量のセライトを用いて沪過して除いた。酢酸エチルで抽出し、乾燥後溶媒を留去して無色結晶性の標記化合物630 mg (収率97%)を得た

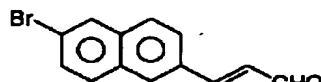
NMRスペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 4.18 (2H, m), 4.95 (1H, t, J=5.5 Hz), 5.67 (1H, dt, J=15.8, 5.0 Hz), 6.72 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J=9.0, 2.0 Hz), 7.75 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.80-7.90 (3H, m), 8.16 (1H, bs)
マススペクトル m/e : 264, 262 (100%) (M⁺), 246, 222, 221, 220, 219, 208, 206, 181, 165, 154, 152, 141, 126.

【0084】参考例5

3-(6-ブロモナフタレン-2-イル)プロペナル

【0085】

【化19】



【0086】参考例2と同様にして、3-(6-ブロモナフタレン-2-イル)プロパン-2-エン-1-オール630 mg (2. 40 mmol) を活性二酸化マンガン1. 04 g (12. 0 mmol) で酸化し、標記化合物529 mg (収率85%) を無色の粗結晶として得た

NMRスペクトル (270 MHz, CMSO₄) δ ppm : 7.02 (1H, dd, J=15.8, 7.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J=9.3, 2 Hz), 7.89 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.98 (3H, bs), 8.26-8.33 (2H, m), 9.75 (1H, d, J=7.9 Hz)

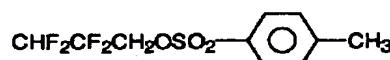
マススペクトル m/e : 262, 260 (M⁺), 234, 232, 181, 152 (100%), 126, 76.

【0087】参考例6

トルエン-4-スルホン酸(2, 2, 3, 3-テトラフルオロオロプロピル)エ斯特ル

【0088】

【化20】



【0089】2, 2, 3, 3-テトラフルオロオロプロパン

ール 1.6. 12 g (122 mmol) とピリジン 23 mL の混合物の中に窒素気流下室温でトルエン-4-スルホニルクロリド 27.93 g (146.5 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎクロロホルムで抽出し、溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:10) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 3.4.4 g (収率 98.5%) を油状物として得た。

NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.48(3H, s), 4.34(2H, br t, J=11.6 Hz), 5.86(1H, tt, J=53.0, 4.2 Hz), 7.40(2H, d, J=8.2 Hz), 7.81(2H, d, J=8.2 Hz)

IR スペクトル KBr cm⁻¹ : 1308, 1284, 1129

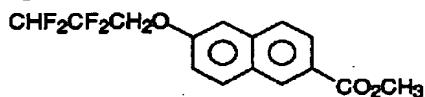
マススペクトル m/e : 286, 267, 237, 185, 155(100%), 91.

【0090】参考例7

6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ) ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル

【0091】

【化21】



【0092】60%水素化ナトリウム 39.6 mg (0.99 mmol) をヘキサンで洗浄後ジメチルアセトアミド 2 mL に懸濁させ、窒素気流下 0°C で 6-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル 200 mg (0.99 mmol) を徐々に加えた。水素ガスの発生がやんだらトルエン-4-スルホン酸 (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) エステル 3.11 mg (1.09 mmol) をジメチルアセトアミド 1 mL に溶かした溶液を同温度で滴下した。滴下後 100°C で 2 時間半攪拌し、反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。乾燥後溶媒を留去し、得られる油状物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:9) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 3.02 mg (収率 96.4%) を無色結晶として得た。

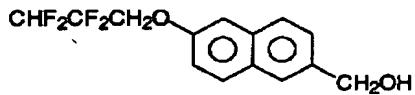
NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.95(3H, s), 4.46(2H, br t, J=11.9 Hz), 6.14(1H, tt, J=53.0, 4.8 Hz), 7.10(1H, d, J=2.4 Hz), 7.17(1H, br d, J=8.8 Hz), 7.69(1H, d, J=8.8 Hz), 7.80(1H, d, J=8.8 Hz), 8.02(1H, br d, J=8.8 Hz), 8.49(1H, s).

参考例8

6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ) ナフタレン-2-メタノール

【0093】

【化22】



【0094】参考例1と同様にして、6-(2, 2,

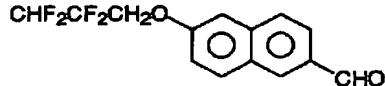
3, 3-テトラフルオロプロポキシ) ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステルを水素化リチウムアルミニウムで還元して無色針状結晶の標記化合物を収率 100% で得た。

【0095】参考例9

6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ) -2-ナフトアルデヒド

【0096】

【化23】



【0097】参考例2と同様にして、6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ) ナフタレン-2-メタノールを活性二酸化マンガンで酸化して無色結晶の標記化合物を収率 100% で得た。

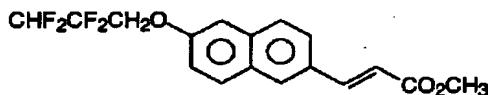
NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 4.52(2H, br t, J=11.8 Hz), 6.12(1H, tt, J=53.4.7 Hz), 7.22(1H, d, J=2.5 Hz), 7.28(1H, br d, J=8.8 Hz), 7.84(1H, d, J=8.4 Hz), 7.96(2H, d, J=8.6 Hz), 8.29(1H, s),

参考例10

3-[6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ) ナフタレン-2-イル] アクリル酸メチルエステル

【0098】

【化24】



【0099】参考例3と同様にして、6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ) -2-ナフトアルデヒドとトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチルエステルから無色結晶の標記化合物を収率 100% で得た。

【0100】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.83(3H, s), 4.49(2H, br t, J=11.9 Hz), 6.11(1H, tt, J=53.4.7 Hz), 6.52(1H, d, J=15.9 Hz), 7.16(1H, s), 7.21(1H, br d, J=8.5 Hz), 7.67(1H, d, J=8.6 Hz), 7.75(1H, d, J=8.6 Hz), 7.81(1H, d, J=8.5 Hz), 7.83(1H, d, J=15.9 Hz), 7.88(1H, s)

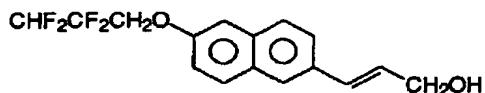
IR スペクトル KBr cm⁻¹ : 3024, 1711, 1762, 1181, 1130
マススペクトル m/e : 342(100%), 311, 283, 199, 168, 139, 105, 90.

【0101】参考例11

3-[6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ) ナフタレン-2-イル] プロパン-2-エン-1-オール

【0102】

【化25】



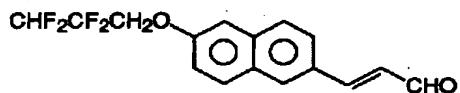
【0103】参考例4と同様にして、3-[6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ナフタレン-2-イル]アクリル酸メチルエステルをジイソブチルアルミニウムヒドリドで還元して無色結晶の標記化合物を収率91.8%で得た。

【0104】参考例12

3-[6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ナフタレン-2-イル]プロペナール

【0105】

【化26】



【0106】参考例5と同様にして、3-[6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ナフタレン-2-イル]プロパン-2-エン-1-オールを活性二酸化マンガンで酸化して、無色結晶の標記化合物を収率82.3%で得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm : 4.50(2H, br t, J=11.8Hz), 6.12(1H, tt, J=53, 4.7Hz), 6.81(1H, dd, J=5.9, 7.6Hz), 7.18(1H, d, J=2.3Hz), 7.24(1H, br d, J=8.9Hz), 7.62(1H, d, J=15.9Hz), 7.69(1H, br d, J=8.6Hz), 7.79(1H, d, J=8.6Hz), 7.85(1H, d, J=8.9Hz), 7.95(1H, s), 9.75(1H, d, J=7.6Hz)

IRスペクトル KBr cm⁻¹ : 1673, 1617, 1505, 1249

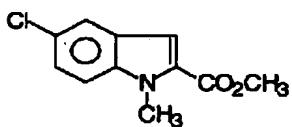
マススペクトル m/e : 312(100%), 284, 258, 197, 181, 169, 153, 141, 115, 105.

参考例13

5-クロロ-1-メチルインドール-2-カルボン酸メチルエステル

【0107】

【化27】



【0108】水素化ナトリウム(55%, 鉛油ディスパークション, 113mg, 2.6mmol; ヘキサンで洗浄)のN,N-ジメチルホルムアミド(7.5ml)懸濁液に、氷冷下、市販の5-クロロインドール-2-カルボン酸(508mg, 2.60mmol)を加えて攪拌した。水素ガスの発生がおさまった後、ヨウ化メチル(400mg, 2.8mmol)を加え、氷冷下30分攪拌した。水素化ナトリウム(55%, 鉛油ディスパー

ジョン, 113mg, 2.6mmol)とヨウ化メチル(450mg, 3.2mmol)を追加し、室温にて2時間攪拌した。反応液にベンゼンと水を加え、有機層を食塩水で洗った。減圧下溶媒を除き、残留物をベンゼン-ヘキサン混合溶媒から再結晶して、融点94-97°Cを有する標記化合物240mgを無色結晶として得た。さらに、母液をシリカゲル7gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼンで溶出して、標記化合物80mg(合計収率55%)を得た。

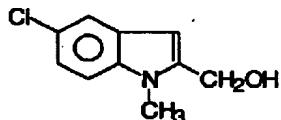
NMRスペクトル(60MHz, CDCl₃) δppm : 3.89(3H, s), 4.04(3H, s), 7.2-7.5(3H, m), 7.63(1H, d, J=2Hz).

参考例14

(5-クロロ-1-メチル-2-インドリル)メタノール

【0109】

【化28】



【0110】5-クロロ-1-メチルインドール-2-カルボン酸メチルエステル(320mg, 1.44mmol)のトルエン(5ml)溶液に、氷冷下、1.0M-ジイソブチルアルミニウムヒドリドトルエン溶液(3ml, 3mmol)を加えた。30分後、水と希塩酸を加え、混合物を沪過し、沈殿をベンゼンで洗った。沪液と洗液から有機層を分け取り、食塩水で洗った。減圧下溶媒を除き、残留物をベンゼン-ヘキサン混合溶媒から再結晶して、融点100-101°Cを有する標記化合物128mgを無色結晶として得た。さらに、母液をシリカゲル7gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ベンゼン(1:9)混合溶媒で溶出して、標記化合物106mg(合計収率84%)を得た。

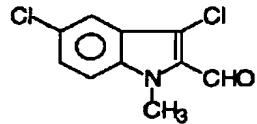
【0111】NMRスペクトル(60MHz, CDCl₃) δppm : 3.80(3H, s), 4.80(2H, br d, J=5Hz), 6.40(1H, s), 7.1-7.4(3H, m), 7.55(1H, t, J=2Hz).

参考例15

3,5-ジクロロ-1-メチル-2-インドールカルバルドヒド

【0112】

【化29】



【0113】ジメチルスルホキシド(184mg, 2.4mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、-78°Cにて塩化オキサリル(300mg, 2.4mmol)

1) を加えた。さらに-78°Cにて(5-クロロ-1-メチル-2-インドリル)メタノール(230mg, 1.2mmol)のジクロロメタン(1.5ml)溶液を加えた。5分後、トリエチルアミン(480mg, 4.7mmol)を加えた。水、クロロホルムおよび酢酸エチルを加え、室温にて攪拌した。不溶物を沪過にて除き、有機層を分け取り食塩水で洗った。減圧下溶媒を除き、得られた粗生成物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼンで溶出した。得られた結晶性の粗生成物をベンゼン-ヘキサン混合溶媒から再結晶して、融点150-151°Cを有する標記化合物(40mg, 収率15%)を無色の結晶として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm: 4.06(3H, s), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.40(1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.72(1H, d, J=2.0Hz), 10.17(1H, s)

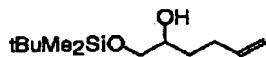
マススペクトル m/e: 231, 230, 229, 228, 227(M+, 100%), 226, 200, 198, 157.

参考例16

1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-ヘキセン-2-オール

【0114】

【化30】



【0115】5-ヘキセン-1, 2-ジオール(Beilstein registry number 1738994, CAS number 36842-44-1, 10g, 86mmol)とトリエチルアミン(8.7g, 86mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(100ml)に溶かし、氷冷下攪拌している中へ、tert-ブチルクロロジメチルシラン(13.0g, 86mmol)を加えた。混合物を10分間攪拌した後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲル200gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:10)混合溶媒で溶出して、標記化合物17.7g(収率89%)を無色の油状物として得た。

【0116】NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm: 0.07(6H, s), 0.91(9H, s), 1.4-1.6(2H, m), 2.0-2.3(2H, m), 2.43(1H, J=4Hz), 3.40(1H, dd, J=8.6Hz), 3.6-3.8(2H, m), 4.97(1H, dd, J=10, 2Hz), 5.06(1H, dd, J=16, 2Hz), 5.84(1H, ddt, J=16, 10, 7Hz)。

【0117】参考例17

1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-ヘキセン-2-イルp-トルエンスルホナート

【0118】

【化31】



【0119】1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-ヘキセン-2-オール(5.00g, 22mmol)のピリジン(7.2ml)溶液を室温にて攪拌しながら、p-トルエンスルホニルクロリド(5.4g, 28mmol)を加え、混合物を室温にて3.5時間攪拌した。p-トルエンスルホニルクロリド(1.0g, 5.2mmol)を追加し、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン(530mg, 4.34mmol)を加え、混合物を室温にてさらに0.5時間攪拌した。混合物を水とクロロホルムに分配し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲル150gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:20)混合溶媒で溶出して、標記化合物7.62g(収率91%)を無色の油状物として得た。

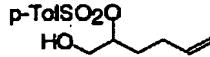
【0120】NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm: 0.07(6H, s), 0.85(9H, s), 1.6-1.9(2H, m), 1.9-2.1(2H, m), 2.44(3H, s), 3.5-3.7(2H, m), 4.50(1H, quint, J=7Hz), 4.95(1H, d, J=16Hz), 4.95(1H, d, J=10Hz), 5.70(1H, ddt, J=16, 10, 7Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.81(2H, d, J=8Hz)。

【0121】参考例18

2-(p-トルエンスルホニルオキシ)-5-ヘキセン-1-オール

【0122】

【化32】



【0123】1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-ヘキセン-2-イルp-トルエンスルホナート(7.6g, 20.0mmol)を室温にて攪拌している中へ、テトラフルオロアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(1.0N, 98.3ml, 98.3mmol)と酢酸(10.8g, 197mmol)の混合物を滴下した。混合物を室温にて30分間攪拌した後、減圧下でテトラヒドロフランを大部分留去した。混合物を酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液に分配し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲル85gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3)混合溶媒で溶出して、標記化合物4.83g(収率91%)を無色の油状物として得た。

【0124】NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm: 1.6-1.8(2H, m), 1.9-2.1(2H, m), 2.1(1H, br), 2.45(3H, s), 3.69(1H, dd, J=13, 6Hz), 3.73(1H, dd, J=13, 3Hz), 4.63(1H, qd, J=7, 3Hz), 4.94(1H, d, J=16Hz), 4.95(1H, J=11Hz), 5.66(1H, ddt, J=16, 11, 7Hz), 7.36(2H, d, J=8Hz), 7.82(2H, d, J=8Hz)。

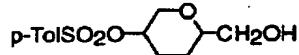
【0125】参考例19

[シスおよびトランス]-5-(p-トルエンスルホニル

オキシ) -3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラ
ン-2-イル] メタノール

【0126】

【化33】



【0127】2-(p-トルエンスルホニルオキシ)-5-ヘキセン-1-オール (4.82 g, 17.8 mmol) のジクロロメタン (193 ml) 溶液を氷冷下搅拌した中へ、m-クロロ過安息香酸 (純度 6.7%, 4.6 g, 17.9 mmol) を加えた。混合物を0°Cにて112時間放置した。トリフルオロ酢酸 (0.94 ml) を加え、混合物を24時間放置した。さらにトリフルオロ酢酸 (0.94 ml) を加え、混合物をさらに24時間放置した。常法により抽出した粗生成物を、シリカゲル500 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物のトランス異性体 2.99 mg (収率 2.6%) を無色の油状物として得た。

【0128】トランス異性体のNMRスペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.3-1.5 (1H, m), 1.5-1.8 (2H, m), 2.0-2.2 (1H, m), 2.2 (1H, br), 2.45 (3H, s), 3.27 (1H, t, J=11 Hz), 3.3-3.4 (1H, m), 3.46 (1H, d dd, J=11, 6, 4 Hz), 3.56 (1H, ddd, J=11, 7, 3 Hz), 3.94 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.39 (1H, tt, J=1, 2, 6 Hz), 7.35 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (2H, d, J=8 Hz)。

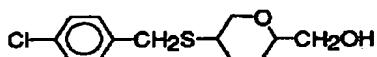
【0129】シス異性体のNMRスペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.3-1.5 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.7 (1H, br), 3.3-3.7 (3H, m), 3.99 (1H, d-like, J=ca 11 Hz), 4.57 (1H, br s), 7.34 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (2H, d, J=8 Hz)。

【0130】参考例20

[トランス-5-(p-クロロベンジルチオ)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メタノールおよびそのシス異性体

【0131】

【化34】



【0132】水素化ナトリウム (60%, 鉱油ディスパージョン, 182 mg, 4.55 mmol; ヘキサンで洗浄) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 懸濁液に、氷冷下、4-クロロ- α -トルエンチオール (8.11 mg, 5.11 mmol) を加えて搅拌した。水素ガスの発生がおさまった後、[シス-5-(p-トルエンスルホニルオキシ)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-

-2H-ピラン-2-イル] メタノール (1.70 g, 4.26 mmol) を加えた。混合物を室温にて24時間、50°Cにて1時間搅拌した。さらに、上記と同様にして調製したナトリウム4-クロロ- α -トルエンチオラート (4.55 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液を追加し、混合物を室温にて1.5時間搅拌した。常法により抽出した粗生成物を、シリカゲル50 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物のトランス異性体 2.99 mg (収率 2.6%) を無色の油状物として得た。

【0133】トランス異性体のNMRスペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.3-2.7 (6H, m), 3.25 (1H, t, J=11 Hz), 3.3-3.8 (3H, m), 3.70 (2H, s), 3.99 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 7.25 (2H, d, J=8 Hz), 7.28 (2H, d, J=8 Hz)。

【0134】同様に、[トランス-5-(p-トルエンスルホニルオキシ)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メタノール (4.07 g, 14.2 mmol) を原料に用いて反応させ、標記化合物のシス異性体 2.17 g (収率 5.6%) を無色の油状物として得た。

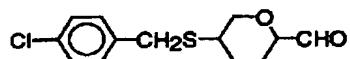
【0135】シス異性体のNMRスペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.3-1.5 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.23 (1H, dd, J=7, 5 Hz), 2.75 (1H, br s), 3.4-3.6 (1H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.73 (1H, dd, J=12, 2 Hz), 3.92 (1H, d, J=12 Hz), 7.27 (4H, s)。

【0136】参考例21

[トランス-5-(p-クロロベンジルチオ)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル] アセトアルデヒドおよびそのシス異性体

【0137】

【化35】



【0138】塩化オキサリル (277 mg, 2.17 mmol) のジクロロメタン (8.9 ml) 溶液を-70°Cにて搅拌した中へ、ジメチルスルホキシド (227 mg, 2.89 mmol) のジクロロメタン (7.3 ml) 溶液を加えた。混合物を-70°Cにて10分間搅拌した後、[トランス-5-(p-クロロベンジルチオ)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メタノール (297 mg, 1.09 mmol) のジクロロメタン (2.1 ml) 溶液を加えた。混合物を-45°Cにて1時間搅拌した後、トリエチルアミン (734 mg, 7.26 mmol) を加えた。混合物を0°Cにて20分間搅拌した後、混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル8 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、

酢酸エチル-ヘキサン(1:2)混合溶媒で溶出して、標記化合物のトランス異性体254mg(収率86%)を淡黄色の油状物として得た。

【0139】トランス異性体のNMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm: 1.3-2.2(5H, m), 2.5-2.8(1H, m), 3.2-3.4(1H, m), 3.6-3.8(2H, m), 3.9-4.1(1H, m), 7.26(4H, m), 9.57(1H, s)。

同様に、[シス-5-(p-クロロベンジルチオ)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メタノール(9.82g, 36.0mmol)を原料に用いて反応させ、標記化合物のシス異性体5.75g(収率59%)を無色の油状物として得た。

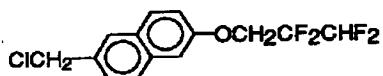
【0140】シス異性体のNMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm: 1.4-2.2(5H, m), 2.71(1H, m), 3.70(2H, s), 3.7-4.0(2H, m), 7.27(4H, s), 9.71(1H, s)。

【0141】参考例22

2-(クロロメチル)-6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ナフタレン

【0142】

【化36】



【0143】参考例8で述べた6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-ナフタレン-2-メタノール(5.20g, 12.85mmol)と四塩化炭素(7.91g, 51.4mmol)とトリフェニルホスフィン(5.06g, 19.3mmol)をジクロロメタン(50ml)に溶かし、混合物を65℃にて2.7時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲル3

00gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9)混合溶媒で溶出して、標記化合物3.27g(収率83%)を得た。

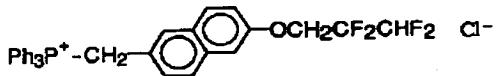
【0144】NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm: 4.47(2H, tt, J=12, 2Hz), 4.75(2H, s), 6.12(1H, tt, J=53, 5Hz), 7.16(1H, d, J=2Hz), 7.20(1H, dd, J=9, 3Hz), 7.7-7.8(3H, m)。

参考例23

塩化トリフェニル[[6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル]メチル]ホスホニウム

【0145】

【化37】



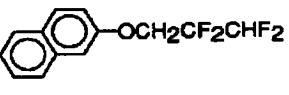
【0146】2-(クロロメチル)-6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ナフタレン(3.27g, 10.7mmol)とトリフェニルホスフィン(2.8g, 10.7mmol)をキシレン(33ml)に溶かし、混合物を160℃にて6.3時間攪拌した。混合物を冷却後、標記化合物を沈殿として汎過により集め、酢酸エチルで洗浄し、真空にて乾燥した。収量3.97g(収率65%)。

【0147】参考例24

トランス-5-(p-クロロベンジルチオ)-2-[E]-2-[6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル]ビニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン

【0148】

【化38】



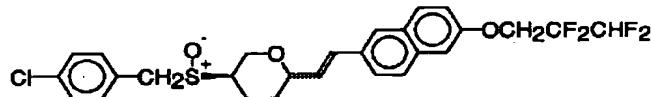
【0149】塩化トリフェニル[[6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル]メチル]ホスホニウム(2.9g, 5.10mmol)とトライドロフラン(29ml)の混合物を-70℃にて攪拌した中に、ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6N, 3.19ml, 5.10mmol)を滴下した。混合物を-70℃にて1時間攪拌した後、参考例21で述べた[トランス-5-(p-クロロベンジルチオ)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]アセトアルデヒド(1.66g, 6.12mmol)のトライドロフラン溶液を加えた。混合物を-70℃にて1時間攪拌した後、室温にて1時間攪拌した。混合物に塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え、有機層を分け取った。濃縮後、残留物をシリカゲル30

gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9)混合溶媒で溶出して、標記化合物の幾何異性体であるトランス-5-(p-クロロベンジルチオ)-2-[Z]-2-[6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル]ビニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピランを主とする粗生成物0.9g(粗収率34%)を淡黄色油状物として得た。

【0150】こうして得た油状粗生成物(0.9g)とジフェニルジスルフィド(17.3mg, 0.079mmol)をベンゼン(20ml)に溶かし、タンクスティングランプで光を7.5時間照射した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲル50gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9)混

合溶媒で溶出して、(E)-異性体である標記化合物0.7g(通算収率26%)を淡黄色の固体として得た。

【0151】NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ_{PPM}: 1.5-1.7(2H, m), 1.8-2.0(1H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.75(1H, m), 3.40(1H, t, J=11Hz), 3.77(2H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.11(1H, ddd, J=11, 4, 2Hz), 4.50(2H, br t, J=12Hz), 6.15(1H, tt, J=53, 5Hz), 6.28(1H, dd, J=16, 6Hz), 6.76(1H, d, J=16Hz), 7.1-7.2(2H, m), 7.3-7.4(4H, m), 7.71(1H, d, J=9Hz), 7.7-7.8(3H, m)



【0154】トランス-5-(p-クロロベンジルチオ)-2-[(E) -2-[6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル] ビニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン(0.95g, 1.81mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液を氷冷下攪拌した中へ、m-クロロ過安息香酸(純度67%, 443mg, 1.72mmol)を加えた。混合物を0°Cにて1時間攪拌した後、混合物を常法により抽出した。粗生成物を、シリカゲル70gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1)混合溶媒で溶出して、標記化合物0.62g(収率63%)を淡黄色の固体として得た。

【0155】NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ_{PPM}: 1.5-1.8(1H, m), 1.9-2.2(2H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.7-2.9(1H, m), 3.76 and 3.88(ca 1:1, 1H in total, each t, each J=11Hz), 3.9-4.1(3H, m), 4.16(1H, ddd, J=11, 4, 2Hz), 4.49(2H, br t, J=12Hz), 6.14(1H, tt, J=53, 5Hz), 6.28(1H, dd, J=16, 6Hz), 6.73(1H, d, J=16Hz), 7.1-7.2(2H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.35-7.40(2H, m), 7.60(1H, d, J=8Hz), 7.65-7.80(2H, m), 8.00(1H, d, J=7Hz), 8.11(1H, br s)。

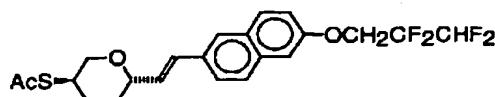
【0156】IRスペクトル KBr cm⁻¹: 2941, 1699, 1629, 1601, 1493, 1483, 1265, 1102, 837。

【0157】参考例26

トランス-5-アセチルチオ-2-[(E) -2-[6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル] ビニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン

【0158】

【化40】



IRスペクトル KBr cm⁻¹: 2943, 2848, 1799, 1628, 1602, 1491, 1273, 1244, 1134, 1095, 1066, 967, 836。

【0152】参考例25

トランス-5-(p-クロロベンジルスルフィニル)-2-[(E) -2-[6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル] ビニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン

【0153】

【化39】

【0159】トランス-5-(p-クロロベンジルスルフィニル)-2-[(E) -2-[6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル] ビニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン(0.62g, 1.15mmol)と2, 6-ルチジン(0.614g, 5.73mmol)をテトラヒドロフラン(60mL)に溶かし攪拌した中に、無水トリフルオロ酢酸(0.722g, 3.44mmol)を加えた。混合物に酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取して濃縮し、6-[(E) -2-[6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル] ビニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-チオールの粗生成物を黄色固体として得た。これをジクロロメタン(15mL)中、トリエチルアミン(0.116g, 1.15mmol)と塩化アセチル(90mg, 1.15mmol)で処理した。混合物をジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム水溶液に分配し、有機層を濃縮し、残留物をシリカゲル30gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:8)混合溶媒で溶出して、標記化合物0.322g(収率63%)を淡黄色の固体として得た。

【0160】NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ_{PPM}: 1.6-1.8(2H, m), 1.8-2.0(1H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.34(3H, s), 3.39(1H, t, J=11Hz), 3.55-3.70(1H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.11(1H, ddd, J=11, 4, 2Hz), 4.46(2H, br t, J=12Hz), 6.11(1H, tt, J=53, 5Hz), 6.28(1H, dd, J=16, 6Hz), 6.74(1H, d, J=16Hz), 7.1-7.2(2H, m), 7.59(1H, J=9, 2Hz), 7.65-7.70(2H, m), 7.74(1H, d, J=9Hz)

IRスペクトル KBr cm⁻¹: 2940, 1689, 1628, 1601, 1187, 1125, 966, 864, 638。

【0161】試験例 1

カンジダ・アルビカンス(Candida albicans)4~9×10⁶個を接種したマウス(1群10匹)に、1, 4, 2

4時間後薬剤20mg/kgを経口投与して感染後21日までの生存率を調べた。本発明の化合物と市販のフルコナゾールとを比較した結果を第2表に示す。この結果

から本発明の化合物が優れた抗真菌活性を示すことが明らかである。

【0162】

化合物	第2表 生存率 %	
	14日	21日
実施例 1	100	100
2	100	100
3	100	100
5	100	100
フルコナゾール	70	60
製剤例 1		
カプセル剤		
実施例2または3の化合物	50mg	
乳糖	128mg	
トウモロコシデンプン	70mg	
ステアリン酸マグネシウム	2mg	
	250mg	
上記処方の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通して通し た後、この粉末を250mgの3号ゼラチンカプセルに	入れ、カプセル剤とする。	
	【0163】	
製剤例 2		
錠剤		
実施例2または3の化合物	50mg	
乳糖	126mg	
トウモロコシデンプン	23mg	
ステアリン酸マグネシウム	1mg	
	200mg	

上記処方の粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用いて湿式造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

【0164】

【発明の効果】本発明の化合物およびその薬理上許容される塩は、優れた抗真菌活性を示し、酸に対しても安定であり、吸収性が優れ、毒性も低く、人および動物の真菌症に対して有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C O 7 D 405/14	209	C O 7 D 405/14	209
	215		215
	217		217
	235		235
	249		249
409/12	249	409/12	249
409/14	249	409/14	249
411/12		411/12	
411/14		411/14	
413/14	249	413/14	249
417/14	249	417/14	249